



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 196 37 479 A 1

⑯ Int. Cl. 6:  
A 61 K 9/16

DE 196 37 479 A 1

⑯ Aktenzeichen: 196 37 479.0  
⑯ Anmeldetag: 13. 9. 96  
⑯ Offenlegungstag: 19. 3. 98

⑯ Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑯ Vertreter:  
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

⑯ Erfinder:  
Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE;  
Kleinke, Andreas, Dr., 67063 Ludwigshafen, DE

⑯ Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und ggf. üblichen pharmazeutischen Additiven und Ausformen des Gemisches, wobei man zumindest einen Teil des Bindemittels in Form einer wässrigen Dispersion und/ oder Lösung einsetzt.

DE 196 37 479 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und ggf. üblichen pharmazeutischen Additiven und Extrudieren des Gemisches zur gewünschten pharmazeutischen Form.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Im allgemeinen werden die Bestandteile der Arzneiform zunächst in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige Verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Ein wesentlicher Nachteil dieser Verfahren liegt in der Vielzahl der erforderlichen Stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren Bindemittel durch Spritzgießen oder Extrudieren und anschließende Formgebung in die gewünschte Arzneiform überführt, siehe beispielsweise EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256. Ein solches Verfahren umfaßt ein energieintensives Aufschmelzen des meist pulverformigen thermoplastischen Bindemittels. Darüberhinaus erfordert das Vermischen des Bindemittels mit weiteren Komponenten, wie einem pharmazeutischen Wirkstoff oder üblichen galenischen Hilfsmitteln, einen relativ hohen technischen Aufwand. So werden beispielsweise spezielle Feststoffmischer benötigt, falls das Vermischen in einem getrennten Verfahrensschritt vor dem Aufschmelzen erfolgen soll. In diesem Fall besteht darüberhinaus die Gefahr, daß sich die Komponenten der in den Extruder eingespeisten Vormischung entmischen und damit Arzneimittel ungleichmäßiger Zusammensetzung hergestellt werden. Dagegen erfordert die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung, um eine ausreichende Vermischung der Komponenten zu bewirken. Dadurch kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoffes kommen.

Es ist zwar richtig, daß der Transport trockener pulvverförmiger Polymerisate kostengünstiger ist. Allerdings werden eine Vielzahl von pharmakologisch geeigneten, zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen als Bindemittel zur Anwendung kommenden Polymerisaten als Dispersion oder Lösung hergestellt. Zur Verwendung in dem oben beschriebenen Verfahren werden die Polymerisate in einem weiteren Verfahrensschritt stets als Feststoff isoliert und getrocknet. Der direkte Einsatz einer Polymerisatdispersion oder -lösung als Bindemittel wurde bisher jedoch nicht in Betracht gezogen.

Polymerdispersionen wurden bei der Herstellung fester pharmazeutischer Formen bisher lediglich zum Aufbringen eines Überzugs eingesetzt. So beschreibt die EP 088 951 ein Verfahren zum Überziehen von fe-

sten Arzneiformen mittels eines in Wasser dispergierten Überzugsmittels. Dazu wird ein Emulsionspolymerisat sprühgetrocknet, redispergiert und die erhaltene Dispersion als Überzugsmittel auf die schon vorgefertigte Arzneiform aufgebracht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und ggf. üblichen pharmazeutischen Additiven, Extrudieren des Gemisches und Formgebung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man zumindest einen Teil des Bindemittels in Form einer, vorzugsweise wäßrigen, Dispersion und/oder Lösung einsetzt.

Als Bindemittel eignen sich erfindungsgemäß pharmakologisch akzeptable Polymerisate. Darunter versteht man physiologisch verträgliche Polymerisate, die zur Wirkstofffreisetzung vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sind. Des Weiteren ist von Bedeutung, daß die Verarbeitungstemperatur so gewählt werden kann, daß einerseits das Gemisch formbar ist, andererseits aber keine Schädigung der Komponenten, insbesondere des Wirkstoffes, eintritt. Das bedingt, daß die Glasübergangstemperatur des polymeren Bindemittels vorzugsweise unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten liegt.

Erfindungsgemäß geeignete Polymerdispersionen oder -lösungen können durch Emulsions-, Suspensions- bzw. Lösungspolymerisation erhalten werden. Diese Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Gegebenenfalls benötigte Hilfsstoffe, die zur Durchführung dieser Verfahren eingesetzt werden, sind ebenfalls Bestandteil des erfindungsgemäßen Bindemittels und werden weiter unten im Detail beschrieben.

Des Weiteren kann man erfindungsgemäß geeignete Polymerdispersionen oder -lösungen durch Dispergieren bzw. Lösen eines festen Polymerisats in einem Dispergier- oder Lösungsmittel erhalten. Beispielsweise kann man ein Polymerisat in einem organischen Lösungsmittel lösen und anschließend in die erhaltene organische Lösung sukzessive eine wäßrige Lösung mit Emulgatoren, die geeignet sind, das Polymerisat in Wasser zu dispergieren, einführen. Dabei entsteht zunächst — solange die organische Phase im Überschuß vorhanden ist — eine W/O-Emulsion. Bei weiterem Zusatz der Emulgatrlösung findet schließlich eine Phaseninversion statt, wobei sich eine feindisperse O/W-Emulsion bildet. Daraus kann durch Abdampfen der organischen Lösungsmittel eine Dispersion, vorzugsweise eine wäßrige Dispersion, gewonnen werden. Hilfsstoffe, die ggf. zur Durchführung dieses Verfahrens zur Anwendung kommen, sind Bestandteil der erfindungsgemäß geeigneten Dispersionen oder Lösungen und werden weiter unten im Detail beschrieben. Vorzugsweise kommen jedoch die bei der Herstellung des Polymerisats erhaltenen Lösungen oder Dispersionen, ggf. nach Konzentrierung, zur Anwendung.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl W/O-Emulsionen als auch O/W-Emulsionen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß geeigneten Polymerisate sind durch Polymerisation von ethylenisch ungesättigten Monomeren erhältlich. Es handelt sich dabei sowohl um im wesentlichen wasserunlösliche wie auch im wesentlichen wasserlösliche Monomere. Sie können alleine oder im Gemisch eingesetzt werden. Der relative Anteil von

wasserunlöslichen bzw. wasserlöslichen Monomeren beeinflußt in erheblichem Maß die Eigenschaften des resultierenden Polymerisates. Ort und Zeit der Wirkstofffreisetzung lassen sich daher den galenischen Anforderungen entsprechend durch die Wahl des Polymerisats einstellen.

Geeignete im wesentlichen wasserunlösliche Monomere sind insbesondere monoethylenisch ungesättigte Monomere, wie Ester aus 3 bis 6 C-Atome aufweisenden  $\alpha,\beta$ -monoethylenisch ungesättigten Mono- und Dicarbonsäuren, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Itaconsäure, mit im allgemeinen 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 18 und insbesondere 1 bis 12 C-Atome aufweisenden Alkanolen, Vinyl- $C_1-C_{18}$ alkylether, Vinylester von aliphatischen  $C_1-C_{18}$ -Monocarbonsäuren und  $C_2-C_6$ -Monoolefine. Beispiele sind Nethylmethacrylat, Ethylacrylat, Ethylmethacrylat, n-Propylacrylat, n-Propylmethacrylat, Isopropylacrylat, Isopropylmethacrylat, n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Isobutylacrylat, Isobutylmethacrylat, t-Butylacrylat, t-Butylmethacrylat, Pentylacrylat, Pentylmethacrylat, n-Hexylacrylat, n-Hexylmethacrylat, n-Heptylacrylat, n-Heptylmethacrylat, n-Octylacrylat, n-Octylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Laurylacrylat, Laurylmethacrylat, Palmitylacrylat, Palmitylmethacrylat, Stearylacrylat, Stearylmethacrylat, Hydrenolacrylat, Hydrenolmethacrylat, Behenylacrylat oder Behenylmethacrylat, Maleinsäuredimylester, Maleinsäuredi-nbutylester, Styrol,  $\alpha$ -Methylstyrol,  $\alpha$ -Chlorstyrol, Vinyltoluole, Vinyllether, Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinyl-n-butyryat, Vinyllaurat, Vinylstearat, Ethylen, Propylen und Butadien.

Wasserlösliche Monomere sind insbesondere  $\alpha,\beta$ -monoethylenisch ungesättigte Carbonsäuren mit 3 bis 6 C-Atomen, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure; Acrylamid, Methacrylamid; Hydroxylalkyl(meth)acrylate, wie Hydroxyethyl(meth)acrylat; Dialkylaminoalkyl(meth)acrylate, wie Dimethylaminoethyl(meth)acrylat; Dialkylaminoalkyl(meth)acrylamide, wie Dimethylaminoalkyl(meth)acrylamide; N-Vinylacetame, wie N-Vinylpyrrolidon oder N-Vinylcaprolactam.

Besonders geeignete Polymerisate, die aus den o.g. Monomeren erhalten werden können, sind Poly(meth)acrylate, deren Copolymerisate mit (Meth)acrylsäure, Polyvinylactame, Polyvinylester und Copolymerisate aus N-Vinylactamen und Vinylestern.

Besonders bevorzugt sind einerseits Poly(meth)acrylate und deren Copolymerisate mit (Meth)acrylsäure, insbesondere ein Copolymerisat aus Methacrylsäure und Ethylacrylat, andererseits Polyvinylpyrrolidon und dessen Copolymerisat mit Vinylestern, insbesondere ein Copolymerisat aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat.

Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymere liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

Vorzugsweise werden die vor stehend beschriebenen Polymerisate durch radikalische, wäßrige Emulsionspolymerisation hergestellt, so daß sie als wäßrige Dispersion erhalten werden. Besonders bevorzugt sind Latex-Dispersionen, unter denen man in der makromolekularen Chemie Dispersionen versteht, die halbfeste, plastische oder elastische Partikel sehr fein dispergiert enthalten. Derartige Latexpartikel weisen eine nahezu kugelförmige Gestalt mit einem Durchmesser von 0,01 bis 1  $\mu\text{m}$  auf.

Die erfindungsgemäß geeigneten Polymerisate können auch weitere Hilfsstoffe umfassen, die bei der Herstellung dieser Polymerisate eine Rolle spielen. Dazu zählen beispielsweise die radikalischen Polymerisationsinitiatoren, wie beispielsweise Peroxide, Hydroperoxide, Peroxidisulfate, Percarbonate, Peroxiester und Azoverbindungen. Sie zersetzen sich unter den Extrudierbedingungen oder sie werden nach der Polymerisation durch eine geeignete Nachbehandlung mit Reduktionsmitteln 10 zersetzt.

Polymerdispersionen und -lösungen in einem wäßrigen Medium werden erfindungsgemäß bevorzugt. Unter wäßrigem Medium sind hier auch Mischungen aus Wasser und damit mischbaren organischen Flüssigkeiten zu verstehen. Mit Wasser mischbare organische Flüssigkeiten sind beispielsweise Polyole, insbesondere Glykole wie Ethylenglykol, Propylenglykol, 1,3-Butylen glykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Tetraethylenglykol und Glycerin, Blockcopolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, alkoxylierte  $C_1-C_{20}$ -Alkohole, Essigsäureester von Glykolen und Polyglykolen, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und Butanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder auch Mischungen der genannten Lösemittel. Falls die Polymerisation in Mischungen aus Wasser und mit Wasser mischbaren Lösemitteln erfolgt, so beträgt der Anteil an mit Wasser mischbaren Lösemitteln in der Mischung bis zu 75 Gew.-%.

Zur Herstellung der erfindungsgemäß geeigneten Dispersionen kommen in der Regel pharmazeutisch verträgliche Eumulgatoren oder Schutzkolloide als Dispergiermittel zur Anwendung. Dies gilt sowohl für die Durchführung der radikalischen Polymerisation, insbesondere Emulsionspolymerisation, als auch für die Redispersierung lösungsmittelfreier Polymerisate.

Geeignete Schutzkolloide sind beispielsweise Polyvinylalkohole, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon oder Vinylpyrrolidon enthaltende Copolymerisate. Eine ausführliche Beschreibung weiterer geeigneter Schutzkolloide findet sich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XIV/1, Makromolekulare Stoffe, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961, S. 411 bis 420. Selbstverständlich können auch Gemische aus Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden verwendet werden. Vorzugsweise werden als Dispergiermittel ausschließlich Emulgatoren eingesetzt, deren relative Molekulargewichte im Unterschied zu den Schutzkolloiden üblicherweise unter 1000 liegen. Sie können sowohl anionischer, kationischer oder nichtionischer Natur sein. Gebräuchliche Emulgatoren sind z. B. ethoxylierte Mono-, Di- und Tri-Alkyphenole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest:  $C_4$  bis  $C_8$ ), ethoxylierte Fettalkohole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest:  $C_2$  bis  $C_{16}$ ), sowie-Alkali- und Ammoniumsalze von Alkylsulfaten (Alkylrest:  $C_2$  bis  $C_{12}$ ), von Schwefelsäurehalbestern ethoxylierter Alkanole (EO-Grad: 4 bis 30, Alkylrest:  $C_2$  bis  $C_{18}$ ) und ethoxylierter Alkyphenole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest:  $C_4$  bis  $C_9$ ), von Alkylsulfonsäuren (Alkylrest:  $C_2$  bis  $C_{18}$ ) und von Alkylarylsulfonsäuren (Alkylrest:  $C_9$  bis  $C_{18}$ ). Weitere geeignete Emulgatoren finden sich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XVII, Makromolekulare Stoffe, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1961, Seiten 192 bis 208).

Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen Polymerisate weitere polymere Hilfsstoffe umfassen. Dazu zählen Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxylcellulosen, insbesondere Hydroxymethylcellulose, Hydrox-

ypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Methylcellulose und Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Sodiumcarboxymethylcellulose, Ditylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Mannane, insbesondere Galactomannane, Polyvinylacetatphthalat, Gelack, Gelatine, Pektin, Guakernmehl, Stärke und abgebaute Stärken und Polyvinylalkohol.

Weiterhin können den erfundungsgemäßen Polymerisaten übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe zugesetzt werden, um deren Glasübergangstemperatur herabzusetzen. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluss zeigen. Vorzugweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind: langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoësäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Die vorstehend beschriebenen erfundungsgemäß geeigneten Polymerisate und ggf. zur Anwendung kommenden Hilfsstoffe werden erfundungsgemäß unter dem Begriff Bindemittel zusammengefaßt. Ein erfundungsgemäß geeignetes Bindemittel umfaßt also wenigstens ein pharmakologisch akzeptables Polymerisat der oben beschriebenen Art und ggf. ein oder mehrere der oben genannten Hilfsstoffe.

Übliche pharmazeutische Additive, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-%, bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Sodium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- oder Diglyceride stammen vorzugswise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden

und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

10 Stabilisatoren, wie Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikelfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag' Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese 20 Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymeren des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Halv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Einige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der

35 Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-einheit und die Konzentration können je nach Wirksam-keit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Gren-

40 zen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis

45 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vi-

50 taminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin-B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Amin-

55 benzoësäure, myo-Inositol und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

60 Das erfundungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acetbutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoësäure, Betamethason, Bezafibrat,

Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefaclor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Clilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexamethason, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentainicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaiifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dlnlrat, Isosorbid-Monon itrit, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketoprof, Ketprolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxypregesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-Methylepheidrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nygestatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxyfyllin, Phenoxymethylenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoecephalin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxyzol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinäure, Zidovudin, Zotebin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff mo-

lekulardispers im Polymer vor.

Erfundungsgemäß kann man alle Komponenten zu einer Vormischung zusammengeben oder einzelne Komponenten, zumindest in Teilen zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise während des Extrudierens, zufügen. Es empfiehlt sich beispielsweise, empfindliche Wirkstoffe erst zu einem relativ späten Verfahrenszeitpunkt zuzumischen, um diese möglichst kurz erhöhten Scherkräften und/oder Temperaturen beim Mischen und/oder Extrudieren auszusetzen.

Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H.Pahl, VDI-Verlag 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTP der Firma List und Reaktotherm der Firma Krauss-Maffei), Doppelmuldenkneteter (Trogmischer) und Stempelkneteter (innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z. B. Dispax der Firma Ika).

Das Beschicken der Mischvorrichtung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise erfolgen. Pulverförmige Komponenten können in freiem Zulauf, beispielsweise über eine Differentialdosierwaage eingebracht werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

Die Verfahrensschritte Vermischen und Extrudieren können in derselben Apparatur oder in zwei oder mehreren getrennt arbeitenden Vorrichtungen ausgeführt werden. Die Zubereitung einer Vormischung kann in einer der oben beschriebenen üblichen Mischvorrichtungen durchgeführt werden. Eine solche Vormischung kann dann direkt in den Extruder eingespeist und anschließend ggf. unter Zusatz weiterer Komponenten extrudiert werden.

Das erfundungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Einschneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehrwellextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig oder gegensinnig drehend, einzusetzen.

Da man erfundungsgemäß zumindest einen Teil des Bindemittels in Form einer Dispersion und/oder Lösung einsetzt, wird eine Flüssigkeit, vorzugsweise wasserhaltende Masse extrudiert. Stellt man beispielsweise eine Vormischung her, die wenigstens einen Teil des Bindemittels als wässrige Dispersion und/oder Lösung umfaßt, kann diese wasserhaltige Masse beispielsweise in einen Extruder eingespeist und anschließend ausgeformt werden. Dabei ist es natürlich auch möglich, zumindest einen Teil des Wirkstoffes, ggf. auch als Dispersion oder Lösung, erst während des Extrudierens, d. h. im Extruder zuzudosieren.

Eine weitere Alternative besteht darin, einen Teil des Bindemittels, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form einer Polymerschmelze einzusetzen, wobei eine solche Polymerschmelze erhalten werden kann, indem man beispielsweise ein lösungsmittelfreies Binde-

mittel aufschmilzt. Die ggf. im Gemisch vorhandenen Wirkstoff- und/oder Additivanteile können vor, während oder nach dem Aufschmelzen zugefügt werden. Vorzugsweise erfolgt das Aufschmelzen in dem Extruder, mit dem extrudiert wird. Der andere Teil des Bindemittels wird dann, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form wenigstens einer Dispersion und/oder Lösung zugemischt. Vorzugsweise dosiert man diesen Teil des Bindemittels in Form einer wäßrigen Dispersion und/oder Lösung zu. Diese Verfahrensalternative kann auch dahingehend abgewandelt werden, daß man anstatt einer Polymerschmelze jenen Teil des Bindemittels, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form einer Dispersion und/oder Lösung einsetzt. Auch dies erfolgt vorzugsweise in dem Extruder, mit dem extrudiert wird. Der andere Teil des Bindemittels kann dann in Form einer oder mehrerer Dispersionen und/oder Lösungen zugemischt werden. Ein besonderer Vorteil des Extrusionsverfahrens ist es, daß der Gehalt an Lösungsmittel in diesem Schritt über Vakuum- bzw. Temperaturregulierung eingestellt werden kann.

Erfnungsgemäß können auch mehrschichtige pharmazeutische Formen durch Koextrusion hergestellt werden, wobei mehrere Gemische aus den oben beschriebenen Komponenten bei der Extrusion so in einem Werkzeug zusammengeführt werden, daß sich der gewünschte Schichtaufbau der mehrschichtigen pharmazeutischen Form ergibt. Vorzugsweise verwendet man verschiedene Bindemittel für verschiedene Schichten.

Die erfungsgemäß so herstellbaren Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttabletten.

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, daß zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden können oder daß die Freisetzungskarakteristik des Wirkstoffes gesteuert werden kann.

Das Ausformen durch Koextrusion besteht darin, daß die Gemische aus den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt und ausgetragen werden. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten pharmazeutischen Form. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisring-spaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten pharmazeutischen Form.

Erfnungsgemäß kann man einen Teil des Bindemittels, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form wenigstens einer Polymerschmelze und den anderen Teil des Bindemittels, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form wenigstens einer Dispersion und/oder Lösung durch Koextrusion zu einer mehrschichtigen pharmazeutischen Form ausformen. Eine Verfahrensalternative besteht darin, daß man Gemische in Form von wenigstens zwei Dispersionen

oder zwei Lösungen oder wenigstens einer Dispersion und einer Lösung durch Koextrusion zu einer mehrschichtigen pharmazeutischen Form ausformt.

Nach dem Austrag aus dem Extruder erfolgt in der Regel eine abschließende Formgebung. Dabei kann eine Vielzahl von Formen, je nach Extrusionswerkzeug und Art der Formung, erzeugt werden. Beispielsweise läßt sich der extrudierte Strang zwischen einem Band und einer Walze, zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben, oder durch Kalandrierung in einem Kalander mit zwei Formwalzen, siehe beispielsweise EP-A-240 904, formen. Durch Extrusion und Heiß- oder Kaltabschlag des Stranges können weitere Formen erhalten werden, beispielsweise kleinteilige und gleichmäßig geformte Granulat. Die Heißgranulierung führt in der Regel zu linsenförmigen Tabletten mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm, während die Kaltgranulierung normalerweise zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt. So können einschichtige, bei Anwendung der Koextrusion aber auch offene oder geschlossene, mehrschichtige Arzneiformen hergestellt werden, beispielsweise Oblongtabletten, Dragees, Pastillen und Pellets. Die erhaltenen Granulat können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Diese Arzneiformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden gerundet und/oder mit einem Coating versehen werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel

In einem Doppelschnecken-Extruder befand sich eine Masse aus einer Mischung von Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und einem Anteil von 20 Gew.% Ibuprofen. In diesen Extruder wurden dann kontinuierlich über eine Dosiervorrichtung etwa 10 ml/min einer 30 Gew.-% Dispersion eines Methacrylsäure/Ethylacrylat (1/1)-Copolymers in den kalten Bereich der Förderzone zudosiert.

Diese Mischung wurde unter den folgenden Bedingungen extrudiert:

Schuß 1: 60°C  
 Schuß 2: 80°C  
 Schuß 3: 100°C  
 Schuß 4: 110°C  
 Schuß 5: 100°C  
 Schuß 6: 90°C  
 Düse: 110°C.

An Schuß 5 befand sich zusätzlich ein Vakuumvorstoß, so daß das Lösungsmittel abgezogen werden konnte.

Man erhielt eine homogene Masse, die nach Abkühlen gemahlen und zu Tabletten verpreßt wurde.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven, Extrudieren des Gemisches und Formgebung, dadurch gekennzeichnet, daß man zumindest einen Teil des Bindemittels in Form ei-

ner wäßrigen Dispersion und/oder Lösung einsetzt.

2. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel ausgewählt ist unter Poly(meth)acrylaten, deren Copolymerisaten mit (Meth)acrylsäure, Polyvinyllactamen, Polyvinylestern und Copolymerisaten aus N-Vinylactamen und Vinylestern. 5

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel ausgewählt ist unter Poly(meth)acrylaten und deren Copolymerisaten mit (Meth)acrylsäure. 10

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel ausgewählt ist unter Polyvinyllactamen, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, und deren Copolymerisaten mit Vinylestern, 15 insbesondere Vinylacetat.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Bindemittel eine Methacrylsäure/Ethylacrylat-Dispersion einsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Bindemittel eine N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Lösung einsetzt. 20

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man aus allen Komponenten eine Vormischung herstellt und diese extrudiert. 25

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens einen Teil des Wirkstoffes während des Extrusionsvorganges zumischt. 30

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Teil des Bindemittels, gegebenenfalls im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form einer 35 Polymerschmelze einsetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Bindemittel, gegebenenfalls im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form von wenigstens zwei Dispersionen oder zwei Lösungen oder wenigstens einer Dispersion und einer Lösung einsetzt. 40

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Bindemittel durch 45 Koextrusion zu einer mehrschichtigen pharmazeutischen Form extrudiert.